

特集：血液浄化法

オンライン HDF 療法

On-line hemodiafiltration(HDF)

川西 秀樹

Hideki KAWANISHI

オンライン HDF とは

血液濾過(hemofiltration: HF)療法とは、濾過膜にかかる膜間圧格差(TMP)により血液を濾過(convection)して溶質を除去し、同量の置換液を補充する透析療法の一方法である。これは生体腎の糸球体機能を模した概念であり、大分子量物質までの物質除去に効果を発揮する。しかし HF は中～大分子量物質の除去には優れているが、濾過のみで血液透析と同等の小分子量の除去を得ることは困難である。そのため、小分子物質除去能の向上のため透析(拡散)を加えることが行われた。これが血液透析濾過(hemodiafiltration: HDF)である。この原理のため、除去効率を増加させようとすると置換液量の増加が必須であり、必然的に透析液を置換液に分配するオンライン HDF が選択される。さらに相対的な透析液量の減少を補填するため、透析液量を 600~700 mL/min と増加させることが一般的である。

HF の臨床効果は不均衡症候群が防止できるため透析困難症などに発揮されるが、HDF の効果はあくまで除去効率の向上によるものと考えべきである。しかし、この除去効率はダイアライザ自体が高効率となった現在においては、血液透析(hemodialysis: HD)と臨床的効果に十分な違いがあるとは言えなくなっている。この点がオンライン HDF の臨床意義を考えるうえで重要な点となる。

オンライン HDF 診療報酬の現状

本邦でオンライン HDF が開始されてから早 20 年となるが、診療報酬に関しては不確実な状況が続いていた。以前は血液透析療法として代替え請求をする施設が多く、そ

の正当性には疑問が付きまとっていた。特に、平成 20 年頃にこの代替え請求に対して当局からの監査の噂が広まった。真偽は不明であるが、この噂によりオンライン HDF 施行症例数は減少した。

平成 22 年初めに多用途透析装置としてオンライン HDF 装置が認可され、やっと透析療法として公的なものとなった。しかし平成 22 年度の診療報酬では、「人工腎臓 J038-2 その他の場合イ血液濾過又は血液濾過透析を行った場合 1,580 点」に含まれるものと解釈され、これまでのバック式 HDF(オフライン HDF)と同じ点数に区分された。しかも「血液透析に対処できない透析アミロイド症又は透析困難症の患者について実施した場合に限り算定できる」と、以前からの適応の縛りが残った。この診療報酬は通常の HD である J038-1 よりかなり低く、そのため患者数の増加を得ることはできなかった。唯一、人工腎臓用特定医療材料にヘモダイアフィルタとして新たな区分が認められたことは成果であった。

平成 24 年度の診療報酬改定では、念願であったオンライン HDF の技術料が「J038-2 慢性維持透析濾過(複雑なもの) 2,255 点」として新設され、「J038-3 その他の場合 1,580 点」のオフライン HDF と明確に分離された。それに伴って「適応の縛り」もなくなった。また、施設要件として「透析液水質確保加算 2 20 点を算定していること」が加わった。特記すべきは、この「透析液水質確保加算 2 20 点」はオンライン HDF を施行できる体制を維持している施設のすべての患者(たとえ HD を行っていない)に請求できることとなった点である(表 1)。

この改定により、必要とされるすべての透析患者にオンライン HDF を行うことができるようになり悲願が達成された。特に「水質確保加算 2」は、セントラル透析液供給システムでの水質を評価するものであり、これにより本邦で

表 1 平成 24 年度診療報酬改定, オンライン HDF 関連技術料: J038-2 慢性維持透析濾過(複雑なもの)2,255 点算定要件

- 1) 血液透析濾過のうち, 透析液から分離作製した置換液を用いて血液透析濾過を行っている場合
- 2) 「透析水質確保加算 2 20 点」を算定していること

透析水質確保加算 2 の施設基準

- 1) 月 1 回以上の水質検査を実施し, 関連学会から示されている基準を満たした血液透析濾過用の置換液を作製, 使用していること
- 2) 透析機器安全管理委員会を設置し, その責任者として専任の医師または専任の臨床工学技士が 1 名以上配置されていること

注 1) ヘモダイアフィルタの使用が必須で, ダイアライザを用いた HDF 治療はないとの理解

注 2) 慢性維持透析濾過(複雑なもの)を実施する体制が整っていれば, その施設のすべての患者に透析液水質加算 2 の請求が可能

のすべての透析施設で超純水透析液基準が確保されることが期待される。

オンライン HDF の臨床効果

臨床効果としては, ①除去効率の増加, ②透析液清浄化, ③透析低血圧の防止, ④生命予後の向上, が報告されている。オンライン HDF は中～大分子量物質の幅広い除去を主目的として開発されたものであり, そのため臨床効果のなかの最大のもは, HD では除去が不十分な物質除去による効果である。また置換液は無菌・無エンドトキシンであり, その原資となる透析液は超純粋基準が必須となる。そのため, 必然的に透析液清浄化による臨床効果も発揮される。これまで証明されている透析液清浄化の臨床効果は, 貧血改善, 透析アミロイド症進展防止, 残存腎機能保持, 栄養状態改善, 透析低血圧改善などであり, これらはオンライン HDF による除去効率増加によっても相加的に発揮される。しかし実際にはこの効果を分離して示すことは困難であり, また効果が相乗するかどうかはいまだ明確ではない。表 2 に金成泰により提唱された臨床効果を示す。最近のエビデンスにより, 除去効率の増加, 透析低血圧の防止, 生存率の向上に注目が集まっている。

1. 除去効率の増加

当然ながら β_2 ミクログロブリン (β_2 -M) に代表される中～大分子量物質の除去効率の増加が認められる。 β_2 -M

表 2 オンライン HDF の臨床効果

	透析液清浄化	溶質除去
貧血	++	++
アミロイド症	++	++
透析低血圧	+	+
動脈硬化	+	+
栄養	++	++
関節痛		+
痒み		+
いらいら		+
生存率	+	+

(金成泰より)

除去により透析アミロイド症の進展予防が期待される。Locatelli らは low-flux HD (LFHD) と濾過治療との前向き観察研究を行い, 濾過治療では手根管症候群手術の 41% 減少を示した¹⁾。日本透析医学会では各種治療方法における透析アミロイド症発症への影響を解析し, オンライン HDF は LFHD に比較して透析アミロイド症発症リスクが 0.013 倍少ないことが示された²⁾(表 3)。

ただし, アルブミン近傍から α_1 ミクログロブリン (α_1 -M) 領域物質の除去を期待すると, 後希釈ではアルブミンリークが増えるため, α_1 -M 領域とアルブミン領域の分離を期待して, 前希釈オンライン HDF が本邦では多く選択されている。

また最近, 蛋白結合尿毒素の除去にもオンライン HDF は効果があるとの報告がみられる。Bammens らは P-クレゾール除去に関して, ポリスルフォン膜を用いた HD, 後希釈オンライン HDF (置換液量 20 L), 前希釈オンライン HDF (置換液量 60 L) を比較し, 前希釈では後希釈に比較して除去量とクリアランスが良好であることを示した³⁾。同時に測定されたアルブミン総質量と比較して P-クレゾール除去量が大きいため, 蛋白結合部分が除去されたのではなく, 非結合分画の除去量が増加したものと推測した。一方 Krieter らは, 蛋白漏出型ダイアライザを用いた後希釈オンライン HDF による蛋白結合物質除去能をみているが⁴⁾, 除去率は HD に比較して増加するが大半は非結合分画の増加であるとしている。同様に Meert らは, さらに蛋白漏出量の多いダイアライザを用いた後希釈と前希釈オンライン HDF を行ったが⁵⁾, 蛋白結合物質の除去には HDF では限界があることを示した。

このように, 蛋白漏出型ダイアライザを用いて濾過量を増加させたとしても, 結合分画の除去量増加は困難であると推定される。一つの可能性としては, Bammens らが述べ

表 3 HDF の臨床効果(1999~2009)

研究	デザインと比較	患者数	一次予後	リスク低下率	効果
Locatelli ら ¹⁾ 1999	前向き観察研究 HDF/HF vs LFHD	1,082	DRA	DRA 0.578 p : 0.03 死亡 0.9, NS	DRA 予防
Nakai ら ²⁾ 2001	観察研究(JSDT) ol-HDF vs LFHD	1,196	DRA	DRA 0.013	DRA 予防
Canaud ら ⁹⁾ 2006	前向き観察研究 (EU-DOPPS) High-efficiency HDF vs LFHD	2,165 LFHD 1,366 (63 %) HFHD 546 (25.2 %) Low-HDF 156 (7.2 %) High-HDF 97 (4.5 %)	死亡	死亡 0.65 p<0.01	生存率
Panichi ら ¹⁰⁾ 2008	前向き観察研究 (RISCAVID) ol-HDF HDF vs off-HDF vs LFHD	757 LFHD 424 (56 %) ol-HDF 129 (17.7 %) off-HDF 204 (27 %)	死亡・炎症	死亡 0.78 p<0.01	生存率・炎症
Santoro ら ¹¹⁾ 2008	前向きランダム研究 ol-HF vs LFHD ULP 使用	64 LFHD 32 HF 32	死亡・透析低 血圧	死亡 0.452 p<0.05	生存率・透析 低血圧
Vilar ら ¹²⁾ 2009	観察研究・単施設 HFHD vs ol-HDF	858 HFHD 626 ol-HDF 232 (27 %)	死亡・合併症	死亡 0.66 p<0.04	生存率・炎症

ol-HDF : オンライン HDF, off-HDF : オフライン HDF, ol-HF : オンライン HF, LFHD : low-flux HD, HFHD : high-flux HD, DRA : 透析アミロイド症, ULP : 超純粋透析液

表 4 オンライン HDF の臨床効果(最近のランダム比較試験)

研究	比較	患者数	目標予後	研究期間	結果
Italian study ⁷⁾	pre ol-HF/HDF vs LFHD	150/75/75	耐用性, 透析低血 圧	24 カ月	透析低血圧頻度 54 %減 少
Dutch CONTRAST ^{15,16)}	post ol-HDF vs LFHD	356/358	全死亡, CVD 死亡	36 カ月	高濾過量 (>21.95 L) post ol-HDF で死亡率 38 %減少
Turkish study ^{17,18)}	post ol-HDF vs HFHD	391/391	全死亡, CVD 死亡	24 カ月	高置換液量 (>17.4 L) post ol-HDF で死亡率 46 %減少
Catalonian ESHOL study ^{8,19)}	post ol-HDF vs HFHD	450/456	全死亡, CVD 死亡, 感染症死亡, 透析 低血圧	36 カ月	post ol-HDF で全死亡 30 %, CVD 死亡 35 %, 感染症死亡 55 %, 透析 低血圧頻度 28 %の減少
French study ²⁰⁾	post ol-HDF vs HFHD, 年齢>65 歳	300/300	耐用性, 全死亡, CVD 死亡	36 カ月	未発表

ol-HDF : オンライン HDF, pre : 前希釈, post : 後希釈, LFHD : low-flux HD, HFHD : high-flux HD, CVD : 心血管疾患

ているように非結合分画濃度を増加させる手技が必要である³⁾。前希釈 HDF では血液が希釈されるため、非結合分画が増加する可能性が考えられる。そのほか、前希釈 HDF で血液 pH を変動させることによる非結合分画の増加も研

究されている⁶⁾。

2. 透析低血圧の防止効果

Locatelli の発表した Italian study で示されている⁷⁾(表 4)。その内容は、「前希釈オンライン HDF を行うことで透

析低血圧が HF と同じように低減できた。HF は濾過量が多いため施行が困難だったが、前希釈オンライン HDF では可能となった。透析低血圧に対して前希釈オンライン HDF が効果的であったという理由は明確ではないが、高ナトリウム透析のような、ナトリウムの負荷量が増えたことも否定はしない」というものである。また後で述べる ESHOL study では、後希釈オンライン HDF にても透析低血圧低減が報告されており⁸⁾、この報告ではオンライン HDF によるナトリウムの負荷は否定されている。機序は明確ではないが、除去効率増加だけでなく透析低血圧が防止できる可能性があり、全身状態の不安定な症例に対するオンライン HDF の適応も考える必要がある。

3. 生存率への効果

これまで観察研究を中心とした大規模臨床試験が行われている(表 3)。Canaud ら⁹⁾は、EU-DOPPS での観察データを解析し、LFHD を対象とすると後希釈オンライン HDF (置換液量 15~25 L)では有意に死亡率が減少していることを示した(RR 0.65, $p < 0.01$)。また RISCAVID study¹⁰⁾は、イタリアでの LFHD とオンライン HDF、オフライン HDF を前向き観察研究で比較し、HDF 療法は炎症マーカー(CRP, IL-6)を改善させ、生存率が良好(RR 0.78, $p < 0.01$)と報告した。さらに同じイタリアの Santoro ら¹¹⁾は、超純粋透析液基準の透析装置を用いオンライン HF と LFHD を各群 32 例のランダム試験で比較し、HF では有意に生存率が良好であり(3 年生存率 HF 80%, HD 60%, RR 0.452, $p < 0.05$)、透析低血圧の発症頻度も少ないことを示した。またイギリスの Vilar ら¹²⁾は、単施設の後ろ向き試験ではあるが、後希釈オンライン HDF と high-flux HD(HFHD)を比較し、貧血、栄養状態、MBD 関連指標、血圧には差を認めなかったが、HDF 群では炎症所見の改善と有意に生存率が良好であることを示した(平均生存率; HFHD 3.4 年, HDF 7.2 年, RR 0.66, $p < 0.04$)。

ここまで示した多くの研究では、HD は low-flux 膜を用い、HDF では high-flux 膜を用いて比較している。そのためこれらのエビデンスより判明したことは、HDF 療法は少なくとも LFHD よりは透析アミロイド症発症リスクと死亡のリスクが少ないことである。しかし最近示された HFHD と LFHD の比較では、HEMO study(米国)¹³⁾、MPO-study(ヨーロッパ)¹⁴⁾で、合併症を有する症例のみではあるが HFHD の生命予後に対する有効性が示されている(HEMO:透析歴 >3.7 年の症例, MPO:糖尿病症例, 血清アルブミン <4 mg/dL の症例で HFHD が有効)。そのため、HFHD とさらに高効率な HDF との比較が必要となる。唯

一、Vilar ら¹²⁾は、HFHD とオンライン HDF を比較し HDF の生命予後に対する優位性を示しているが、単施設の後ろ向き研究でありエビデンスレベルには疑問が残る。全体的な限界としては、前向きランダム試験が Santoro ら¹¹⁾のデータしかないことである。しかもこの試験は HF を対象としており HDF に関するものではなく、また完遂症例数が 22 例と少ない。特に重要な限界としては、観察研究が大多数であり選択バイアスから逃れられていない点である。また Vilar ら¹²⁾の単施設での研究では、HDF 選択理由として、若年で体格が大きく、残存腎機能の少ない症例としている。つまり、全身状態が良く多くの透析量を必要とすると予測される症例に HDF が選択されており、これが良好な生存率となった理由とも推察される。

4. ランダム比較試験

これらの観察臨床試験の限界を克服するため、この数年間、5 つの大規模なランダム比較研究がヨーロッパにおいて行われ(表 4)、生存率への効果について 3 つの研究結果が報告された。Dutch CONTRAST^{15,16)}(後希釈オンライン HDF と LFHD の比較)と Turkish study^{17,18)}、ESHOL study^{8,19)}(共に後希釈オンライン HDF と HFHD の比較)である。

CONTRAST は LFHD と後希釈オンライン HDF での全死亡、心血管疾患(CVD)死亡を比較したものであり、全体の解析では差が認められなかったが、濾過量 >21.95 L 群では 38%死亡リスクが減少していた¹⁶⁾。Turkish study は HFHD と後希釈オンライン HDF の死亡率を比較し、CVD 死亡・全死亡と入院率、透析低血圧発症率の主要な予後には両群で差が認められなかった。しかし CONTRAST と同様に、置換液量 >17.4 L の高置換液群で生存率が良好であり、全死亡で 46%、心疾患死亡で 71%のリスク低下が認められた¹⁸⁾。ESHOL study も HFHD と後希釈オンライン HDF の 3 年間の死亡率を比較したものであり、オンライン HDF で全死亡 30%、CVD 死亡 35%、感染症関連死亡 55%の低下が示され、しかも透析低血圧発症頻度も 28%の低下を得ていた。さらに上記 2 つの研究と同様に、濾過量を増加させた 23~25 L 群と >25 L 群ではそれぞれ 40%、45%の全死亡低下が得られていた⁸⁾。

この 3 つの臨床試験は同様の結果となり、高置換液 HDF では生存率に良い影響を与えることが示された。しかし、後希釈オンライン HDF で高置換液を得るためには高血液流量が必須となる。つまり、この結果は高血液流量を得ることができた症例で生存率が良好であったとも推論できる。今後、これらの研究のサブ解析が行われるであろう。

本邦では大量液置換前希釈オンライン HDF が主流で、後希釈オンライン HDF とは異なった溶質除去を示すため異なった結果が得られるかもしれない。

臨床効果に見合うヘモダイアフィルタの開発

先に述べたように、オンライン HDF の大規模研究で示された臨床効果は、除去効率の増加によるものと透析低血圧に対するものである。現在使用されているヘモダイアフィルタはすべて中・大分子量物質の除去効率の増加を最大の目標としており、そのため治療モードによっては過大なアルブミン喪失となることがある。このヘモダイアフィルタを透析低血圧防止の目的としたオンライン HDF に使用すると逆効果となることが考えられる。オンライン HDF の透析低血圧防止効果については明確ではないが、このような症例においては、ある程度濾過膜の細孔径を絞ったヘモダイアフィルタも必要かもしれない。診療報酬上ではオンライン HDF ではヘモダイアフィルタの使用が必須であるため、今後、臨床目的に即した多種のヘモダイアフィルタの開発が求められる。

日本透析医学会学術小委員会において現在作成している「血液浄化器の機能分類」のなかにも新たなヘモダイアフィルタの機能分類が含まれている。除去効率の向上、透析低血圧などそれぞれ科学的エビデンスに基づいた機能分類を作成し、それを診療報酬に結びつけることが必要である²¹⁾。また、置換液量の設定基準も明確にする必要がある。これまでは最大除去効率を得るため血液流量の何%との設定が一般的であったが、適応の拡大に伴ってオンライン HDF 症例が増加してくれば、体液量(体重)などの体格や状態を考慮した設定が必須となる。今後の研究課題である。

今後の展開

平成 24 年の診療報酬改定により、やっとオンライン HDF が対等に HD との優位性を評価される土俵に上がったと言える。この環境の下でのエビデンスの収集を企画しなければならない。この改定の影響はすでに顕著に現れており、オンライン HDF 装置の設置施設が急増している。この急速な患者数増加時期のデータ収集がエビデンス構築の第一歩であり、早々の対応が必要である。

いまだオンライン HDF の優位性について明確なエビデンスは得られていないが、少なくとも週 3 回 4~5 時間治療の枠内においては最強の治療法であると認識される。

CONTRAST, Turkish study, ESHOL study では高置換後希釈オンライン HDF での生存率に対する有効性が示され^{8,16,18)}、Italian study と ESHOL study では透析低血圧防止効果が示されている^{7,8)}。本邦では前希釈オンライン HDF が主流であり、後希釈オンライン HDF とは異なった溶質除去特性を示しており、異なった結果が得られることが期待される。

オンライン HDF はあくまで一定時間と回数(4~5 時間・週 3 回)の前提のもとで除去効率の向上を得ようとするものであり、現時点では最高の除去効率を得られるものである。しかし頻回透析、長時間透析などの異なった透析処方と比較すべきものではない。たとえ比較しても、回数と時間には太刀打ちできないことを肝に銘ずるべきである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. *Kidney Int* 1999 ; 55 : 286-293.
2. Nakai S, Iseki K, Tabei K, Kubo K, Masakane I, Fushimi K, Kikuchi K, Shinzato T, Sanaka T, Akiba T. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38(4 Suppl 1) : S212-216.
3. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport : a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 278-285.
4. Krieter DH, Hackl A, Rodriguez A, Chenine L, Moragues HL, Lemke HD, Wanner C, Canaud B. Protein-bound uraemic toxin removal in haemodialysis and post-dilution haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 212-218.
5. Meert N, Eloit S, Schepers E, Lemke HD, Dhondt A, Glorieux G, Van Landschoot M, Waterloos MA, Vanholder R. Comparison of removal capacity of two consecutive generations of high-flux dialysers during different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2624-2630.
6. Yamamoto K, Eguchi K, Kaneko I, Akiba T, Mineshima M. *In vitro* study of removal of protein-bound toxins. *Blood Purif* 2013 ; 35(Suppl 1) : 51-54.
7. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Bolasco P, Sau G, Pedrini LA, Basile C, David S, Feriani M, Montagna G, Di Iorio BR, Memoli B, Cravero R, Battaglia G, Zoccali C. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1798-1807.
8. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, Soler J, Torres F, Campistol JM, Martinez-Castelao A.

- High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; Feb 14. [Epub ahead of print] PMID : 23411788
9. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, Klassen P, Port FK. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis : European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 2087-2093.
 10. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, Rindi P, Donati G, Antonelli A, Panicucci E, Tripepi G, Tetta C, Palla R. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis : effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 2337-2343.
 11. Santoro A, Mancini E, Bolzani R, Boggi R, Cagnoli L, Francioso A, Fusaroli M, Piazza V, Rapanà R, Strippoli GF. The effect of on-line high-flux hemofiltration versus low-flux hemodialysis on mortality in chronic kidney failure : a small randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 507-518.
 12. Vilar E, Fry AC, Wellsted D, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis : a comparative analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1944-1953.
 13. Cheung AK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, Clark W, Levey AS, Leypoldt JK, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes : results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14(12) : 3251-3263.
 14. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, Jacobson SH, Czekalski S, Ronco C, Vanholder R. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 645-654.
 15. Penne EL, Blankestijn PJ, Bots ML, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Nubé MJ, ter Wee PM. Resolving controversies regarding hemodiafiltration versus hemodialysis : the Dutch Convective Transport Study. *Semin Dial* 2005 ; 18 : 47-51.
 16. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, den Hoedt CH, van der Tweel I, Lévesque R, Nubé MJ, Ter Wee PM, Blankestijn PJ. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23(6) : 1087-1096.
 17. Turkish HDF study. Comparison of post-dilution on-line hemodiafiltration and hemodialysis, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct00411177>, 2006
 18. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, Hur E, Demirci MS, Demirci C, Duman S, Basci A, Adam SM, Isik IO, Zengin M, Suleymanlar G, Yilmaz ME. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis : results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28(1) : 192-202.
 19. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Foraster A, Soler J, Galceran JM, Martinez-Castelao A. Design and patient characteristics of ESHOL study, a Catalonian prospective randomized study. *J Nephrol* 2011 ; 24 : 196-202.
 20. Canaud B, Morena M, Leray-Moragues H, Chalabi L, Cristol JP. Overview of clinical studies in hemodiafiltration : what do we need now? *Hemodial Int* 2006 ; 10(Suppl 1) : S5-S12.
 21. 川西秀樹, 峰島三千男, 友 雅司, 水口 潤. 委員会報告 血液浄化器(中空糸型)の機能分類 2012. 透析会誌 (in press)